

Фармакокинетика дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 у крыс

Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Бочков П.О., Грибакина О.Г., Шевченко Р.В., Тарасюк А.В., Гудашева Т.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Резюме. На крысах изучена фармакокинетика соединения ГСБ-106 после различных способов введения. После однократного перорального введения исследуемое вещество в организме крыс определяется на протяжении 4 ч. Период полуэлиминации составил 0,65 ч. Показано, что тканевая доступность ГСБ-106 в хорошо васкуляризованных органах (печень, почки, селезёнка) выше, чем в скелетной мускулатуре крыс. В органе-мишени — мозге данный показатель составил 0,05. После однократного перорального введения ГСБ-106 крысам в дозе 150,0 мг/кг в суточной моче исходное соединение не обнаружено, а в кале обнаружено 0,0001 % ГСБ-106 от введённой дозы. Абсолютная биодоступность соединения ГСБ-106 у крыс составила 5,6 %.

Ключевые слова: антидепрессанты; ГСБ-106; доклиническая фармакокинетика; абсолютная биодоступность; тканевая доступность

Для цитирования:

Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Бочков П.О., Грибакина О.Г., Шевченко Р.В., Тарасюк А.В., Гудашева Т.А. Фармакокинетика дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 у крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 1. – С. 37–43. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10038.

Pharmacokinetics of dipeptide mimetic BDNF GSB-106 in rats

Zherdev V.P., Kolyvanov G.B., Litvin A.A., Bochkov P.O., Gribakina O.G., Shevchenko R.V., Tarasyuk A.V., Gudasheva T.A.

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Resumé. Pharmacokinetics of the GSB-106 in variety of administration ways in rats was studied. After single oral administration the test substance was determined for 4 h in the blood plasma. Half-life was 0.65 h. The GSB-106 tissue availability in high-vascularized organs (liver, kidney, spleen) was over then skeletal muscle. In brain (target-organ) that parameter was 0.05. In the 24-hour urine the parent compound was not detected and in the feces were determined of 0.0001 % GSB-106 after oral administration in dose 150 mg/kg. The absolute bioavailability of GSB-106 was 5.6 %.

Keywords: antidepressants; GSB-106; preclinical pharmacokinetics; absolute bioavailability; tissue availability

For citations:

Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Bochkov PO, Gribakina OG, Shevchenko RV, Tarasyuk AV, Gudasheva TA. Pharmacokinetics of dipeptide mimetic BDNF GSB-106 in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;1:37–43. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10038.

Введение

Депрессия и связанные с ней расстройства психики последние годы затронули во всех странах и регионах мира порядка 350 миллионов человек [1]. Большое число клинических и экспериментальных данных свидетельствуют о вовлечении в патогенез депрессии нейротрофинов, в частности мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor; BDNF). В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» на основе структуры четвёртой петли BDNF сконструирован и синтезирован низкомолекулярный миметик ГСБ-106, представляющий собой замещённый димерный дипептид, гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) [2]. В процессе фармакологического скрининга (однократное введение в тесте вынужденного плавания по Порсолту) четырёх соединений (миметиков первой и четвёртой петель BDNF) дипептид ГСБ-106 был отобран как вещество, обладающее антидепрессивной активностью у мышей линии Balb/c [3]. Исследования ГСБ-106 *in vitro* на культуре immortalized клеток линии HT22 гиппокампа мыши показали, что в концентрации от 10^{-5} до 10^{-8} М это соединение проявляет нейропротективную

активность на моделях окислительного стресса и глутаматной токсичности. Нейропротективное действие ГСБ-106 выявлено также на клетках линии SH-SY5Y нейробластомы человека в условиях действия нейротоксина 6-оксидофамина [4]. На крысах и мышцах ГСБ-106 проявлял антидепрессивную активность в дозе 0,1–10 мг/кг внутрибрюшинно и перорально в моделях неизбежного плавания, подвешивания за хвост и выученной беспомощности [5]. ГСБ-106 оказывал стимулирующее влияние на нейрогенез в условиях субхронического стресса у мышей, вызванного контактом с хищником [6]. Предварительные токсикологические исследования показали, что ГСБ-106 нетоксичен (LD_{50} для беспородных мышей-самцов $>4,5$ г/кг) и проникает через гематоэнцефалический барьер.

Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства является доклиническое изучение его фармакокинетики (ФК). Поэтому цель настоящего исследования заключалась в изучении процессов всасывания, распределения и экскреции соединения ГСБ-106 после однократного и многократного (4-кратного) внутривенного и перорального введения крысам.

Методы исследования

На рис. 1 представлена структурная формула изучаемого соединения.

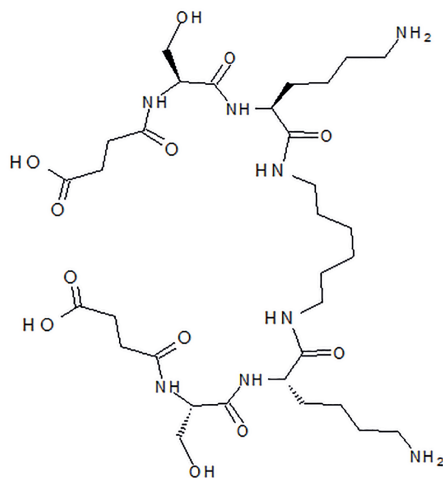


Рис. 1. Структурная формула ГСБ-106

Фармацевтическая субстанция представляет собой гигроскопичный порошок, белого цвета, без запаха, очень легко растворима в воде, легко в диметилсульфоксиде и нерастворима в этиловом спирте, хлороформе. Молекулярная масса ГСБ-106 - 746,85 г/моль.

Изучение фармакокинетики ГСБ-106 проводили на белых беспородных крысах-самцах (масса тела 200–300 г), полученных из питомника Филиал «Столбовая» ФГБУ науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Московская область). Фармацевтическую субстанцию вводили животным перорально и внутривенно в виде водного раствора в дозе 150 мг/кг. Содержание ГСБ-106 определяли в плазме крови, гомогенатах печени, селезёнки, скелетной мышце, почек, мозге, через 0,0 (контроль), 5, 15 и 30 мин, 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 6,0 ч после перорального введения исследуемого вещества и после внутривенного введения в плазме крови, через 0,0 (контроль), 3, 5, 15 и 30 мин, 1, 2, 3, 4 и 6 ч.

Образцы крови, тканей и органов крыс получали после декапитации животных. На каждую дискретную точку использовали по 5 животных. Для изучения экскреции ГСБ-106 с мочой и калом крыс (6 животных) собирали суточную мочу и кал, измеряли объём (массу) и закладывали для хранения в морозильную камеру.

Все манипуляции с экспериментальными животными выполнены в соответствии с нормативной документацией, касающейся гуманного обращения с животными, и стандартными операционными процедурами (СОП) лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Проведение экспериментов с животными одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Полученные путём декапитации животных образцы крови центрифугировали (2 500 об/мин в течение 10 мин) с целью получения плазмы.

Плазму крови крыс объёмом 100 мкл вносили в пластиковую пробирку типа Eppendorf объёмом 1,5 мл, добавляли 100 мкл водно-метанольного раствора (соотношение компонентов 1:1, об./об.), встряхивали на вортексе 30 с. К полученному раствору прибавляли 300 мкл ацетонитрила для преципитации белков плазмы крови, встряхивали на вортексе в течение 30 с. Полученные образцы центрифугировали при 12 000 об./мин в течение 15 мин, надосадочную жидкость отделяли, после чего к ней добавляли 800 мкл дихлорметана для отделения водного слоя, встряхивали на вортексе (30 с) и центрифугировали при 10 000 об./мин в течение 5 мин. Далее для анализа отбирали 50 мкл верхнего водного слоя.

В пластиковую пробирку вместимостью 12 мл внесли навески органов/тканей массой около 500 мг (1 почку целиком), добавляли 500 мкл водно-метанольного раствора (соотношение компонентов 50:50, об./об.), гомогенизировали. К гомогенату добавляли 1,5 мл ацетонитрила для преципитации белков, встряхивали на вортексе в течение 30 с. Полученные образцы центрифугировали при 12 000 об./мин в течение 15 мин, надосадочную жидкость отделяли, после чего к ней добавляли 4,0 мл дихлорметана для отделения водного слоя, встряхивали на вортексе и центрифугировали при 10 000 об./мин в течение 5 мин. Далее отбирали около 50 мкл верхнего водного слоя для анализа.

Мочу и кал крыс собирали в течение 24 ч после однократного п/о введения соединения в дозе 150 мг/кг. Образцы мочи крыс, хранящиеся при -50 °С, размораживали при комнатной температуре. Мочу объёмом 100 мкл вносили в пластиковую пробирку типа Eppendorf объёмом 1,5 мл, добавляли 100 мкл водно-метанольного раствора (соотношение компонентов 1:1, об./об.), встряхивали на вортексе 30 с. Далее поступали как описано при обработке плазмы крови.

Кал высушивали в сухожаровом шкафу при температуре 40 °С в течение 3 ч. Навеску кала (около 0,5 г) измельчали, суспендировали, добавляя 500 мкл водно-метанольного раствора (соотношение компонентов 50:50, об./об.), гомогенизировали. Далее поступали как при обработке образцов органов и тканей.

Для количественного определения ГСБ-106 в плазме крови, моче, кале и гомогенатах органов и тканей животных использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием [7].

Предел детектирования ГСБ-106 составил 25 нг/мл.

Основные ФК параметры ГСБ-106 рассчитаны модельно-независимым методом [8]: AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой от нуля до 4 ч (площадь под кривой концентрация — время) после в/в или п/о введения; C_0 — кажущаяся концентрация вещества в плазме крови после в/в введения в нулевой

момент времени; T_{max} — время достижения максимальной концентрации исследуемого соединения в плазме крови после п/о введения; C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови после п/о введения; C_{ss} — концентрация исследуемого вещества в плазме крови в стационарном состоянии; MRT — среднее время удерживания исследуемого соединения в организме; k_{el} — константа скорости элиминации; $t_{1/2el}$ — период, за который выводится половина введенной и всосавшейся дозы анализируемого вещества; Cl — плазменный клиренс после в/в введения; Cl/F — плазменный клиренс после п/о введения; V_d — кажущийся объём распределения после в/в введения; $V_{d/F}$ — кажущийся объём распределения после п/о введения; f_t — тканевая доступность; f_{abs} — абсолютная биодоступность.

$$f_t = \frac{AUC_{T0-t}}{AUC_{p0-t}}$$

где AUC_{T0-t} — AUC в ткани, AUC_{p0-t} — AUC в плазме крови;

$$f_{abs} = \frac{AUC_{p0-t}}{AUC_{iv0-t}}$$

где AUC_{p0-t} — AUC в плазме крови после п/о введения препарата, AUC_{iv0-t} — AUC в плазме крови после в/в введения исследуемого вещества.

Результаты и их обсуждение

Усредненные ФК профили ГСБ-106 в плазме крови крыс после однократного п/о и в/в введения представлены на рис. 2.

Из рис. 2 видно, что снижение концентраций исследуемого соединения в плазме крови независимо от способа введения носит моноэкспоненциальный характер. Поскольку на каждую временную

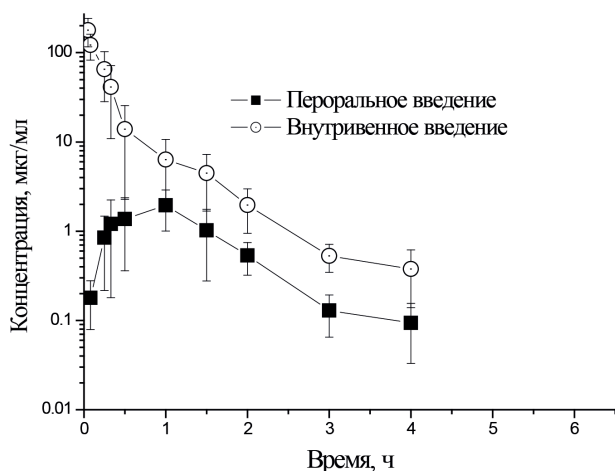


Рис. 2. Фармакокинетические профили ГСБ-106 в плазме крови крыс после однократного внутривенного и перорального введения фармацевтической субстанции ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг ($n = 5$; $\bar{x} \pm SD$)

точку использовали по 5 животных, результирующая ФК-кривая была построена по усредненным концентрациям, поэтому при расчётах ФК-параметров отсутствует статистическая обработка результатов. ФК-характеристики исследуемого соединения в плазме крови животных после однократного п/о введения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ГСБ-106 в плазме крови крыс после однократного п/о и в/в введения фармацевтической субстанции ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг

Параметры	Способ введения	
	в/в	п/о
C_0 (мкг/мл)	340,228	—
C_{max} (мкг/мл)	—	1,949
AUC_{0-t} (мкг/мл ч)	51,48	2,80
k_{el} ($ч^{-1}$)	1,0730	1,0600
$AUC_{0-\infty}$ (мкг/мл ч)	51,73	2,89
$t_{1/2}$ (ч)	0,65	0,65
MRT (ч)	1,40	1,34
$V_d, V_d/F$ (л/кг)	2,70	48,96
$Cl, Cl/F$ (л/ч/кг)	2,90	51,93
T_{max} (ч)	—	1,00
f_{abs} (%)	—	5,59

После п/о введения ГСБ-106 крысам вещество быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и определяется в плазме крови на протяжении 4 ч. Учитывая, что период полуэлиминации ($t_{1/2el}$) составил 0,65 ч, ГСБ-106 можно отнести к группе «короткоживущих» лекарственных веществ.

Такие фармакокинетические параметры, как $t_{1/2el}$, среднее время удерживания вещества в организме (MRT — 1,34 ч) и общий плазменный клиренс (Cl/F — 51,93 л/ч/кг) указывают на короткое нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови регистрировалась через 1,0 ч (T_{max}) после введения лекарственного вещества, а её величина составила 1,949 мкг/мл.

Величина кажущегося объёма распределения (V_d/F) ГСБ-106 после п/о введения в дозе 150 мг/кг составила 48,96 л/кг. Кажущийся объём распределения обычно не эквивалентен анатомическому объёму, а отражает распределение препарата и степень его связывания в организме. Так, если препарат связывается преимущественно белками крови, V_d будет меньше, чем реальный. С другой стороны, преимущественное связывание препарата во внесосудистом пространстве приводит к превышению значения V_d над реальным объёмом. В нашем случае расчёт величины V_d/F дал высокие значения, указывающие, что ГСБ-106 проникает в органы и ткани крыс [9].

В отличие от п/о введения, в/в введение ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг позволяет проследить кинетику снижения концентраций более 4 ч. Однако для корректной оценки абсолютной биодоступности мы ограничили время регистрации концентраций исследуемого вещества так же 4 часами.

Усредненная концентрационная кривая ГСБ-106 и соответствующие ей ФК-параметры исследуемого соединения в плазме крови животных после однократного в/в введения представлены на рис. 2 и в табл. 1.

Такие фармакокинетические параметры, как $t_{1/2el}$, равный 0,65 ч, MRT — 1,40 ч, также указывают на относительно короткое нахождение исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Кажущаяся начальная концентрация (C0) ГСБ-106 в плазме крови крыс составила 340,228 мкг/мл.

Величина V_d значительно отличалась от значения, полученного после п/о введения, и составила 2,70 л/кг.

Абсолютная биодоступность f_{abs} составила 5,59 %, что говорит о потенциальной возможности разработки таблетированной лекарственной формы.

Важным этапом при проведении фармакокинетических исследований является изучение тканевой доступности новых лекарственных средств. Основным результатом процессов распределения является транспорт лекарственного средства в зону действия, где оно взаимодействует со структурами, определяющими эффект препарата. На основании определения величины тканевой доступности возможна количественная оценка интенсивности проникновения действующего вещества в периферические ткани.

Распределение ГСБ-106 изучали в органах и тканях, отличавшихся друг от друга различной степенью кровоснабжения (селезёнка, скелетные мышцы), органах, обеспечивающих элиминацию (печень, почки), органе-мишени — мозге. Установлено, что ГСБ-106 регистрируется во всех исследуемых органах и тканях. На рис. 3 и в табл. 2 представлены полученные результаты.

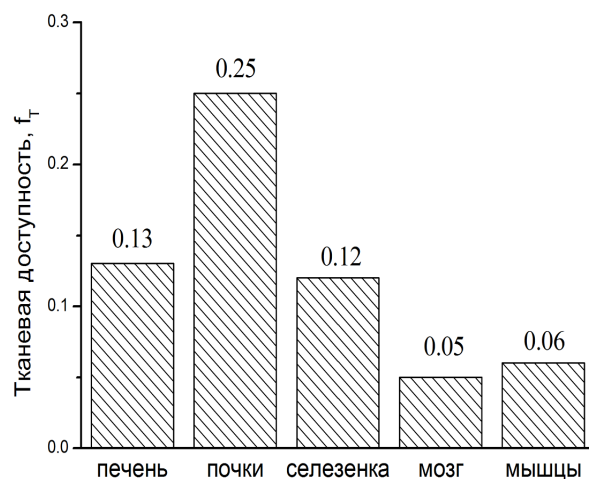


Рис. 3. Тканевая доступность ГСБ-106 в органах крыс после однократного п/о введения фармацевтической субстанции ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг.

Примечание: f_T ГСБ-106 в мозге рассчитана по результатам в/в введения.

В распределении препарата по органам прослеживается значительная гетерогенность.

Исследуемое соединение определяется в органах в течение 4 ч. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) ГСБ-106 во всех исследуемых органах составило 1,0 ч.

Максимальная концентрация (C_{max}) ГСБ-106 возрастала в ряду мозг — мышцы — селезёнка — печень — почки — плазма крови (0,016; 0,090; 0,132; 0,178; 0,317; 1,949; мкг/г(мл), соответственно).

Анализ величин тканевой доступности ГСБ-106 показал, что исследуемое соединение наиболее интенсивно распределяется в хорошо васкуляризованных органах (почки, печень, селезёнка), и в значительно меньшей степени — в умеренно и слабо васкуляризованных органах (скелетные мышцы) (см. рис. 3).

Тканевая доступность ГСБ-106 в системе «почки — плазма крови» составила 0,25; «печень — плазма крови» — 0,13. Для системы «селезёнка — плазма

Таблица 2

Фармакокинетические параметры ГСБ-106 в плазме крови и различных тканях крыс после однократного перорального введения фармацевтической субстанции ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг

Параметры	Органы и ткани				
	Печень	Почки	Селезёнка	Мышцы	Плазма крови
C_{max} (мкг/(г)мл)	0,178	0,317	0,132	0,090	1,949
T_{max} (ч)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
AUC_{0-t} (мкг/мл(г) ч)	0,35	0,65	0,31	0,16	2,80
k_{el} (ч ⁻¹)	0,6346	0,6171	0,5867	0,9398	1,0600
$AUC_{0-\infty}$ (мкг/мл(г) ч)	0,39	0,73	0,35	0,16	2,89
$t_{1/2}$ (ч)	1,09	1,12	1,18	0,74	0,65
MRT (ч)	2,02	2,04	2,12	1,71	1,34
f_T	0,13	0,25	0,12	0,06	—

крови» этот показатель составил 0,12. Для скелетных мышц — 0,06.

Из-за недостаточно высокой чувствительности методики количественного определения ГСБ-106 в биоматериале (25 нг/мл) определить его концентрации в органе-мишени (мозге) во все дискретные временные интервалы наблюдения не удалось (см. табл. 2). Поэтому данные f_T после п/о введения ГСБ-106 для мозга отсутствуют. Оценить величину тканевой доступности исследуемого соединения в мозге оказалось возможным после в/в введения ГСБ-106. Для органа-мишени — мозга — f_T составила 0,05 (см. рис. 3).

Анализ фармакокинетического параметра, характеризующего элиминацию изучаемого соединения — $t_{1/2el}$, позволяет заключить, что ГСБ-106 довольно быстро выводится из организма животных, на что указывают значения периода полувыведения препарата из органов, которые составляют от 0,74 ч для скелетных мышц и до 1,18 ч для селезёнки.

После однократного п/о введения фармацевтической субстанции ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг в суточной моче крыс исходное соединение не обнаружено, а в суточном кале крыс в среднем обнаружено около 0,0001 % исходного соединения. Таким образом ГСБ-106 полностью всасывается из ЖКТ экспериментальных животных в системный кровоток и затем, по-видимому, подвергается интенсивной биотрансформации с образованием метаболитов.

Дополнительно изучена фармакокинетика ГСБ-106 в плазме крови крыс после его многократного (4-кратного) п/о введения в дозе 150 мг/кг. Интервал дозирования исследуемого вещества определяли исходя из величины $t_{1/2el}$ ГСБ-106 после однократного п/о введения, т. е. 0,65 ч. Другими словами, через 3,3 ч после введения уровень исследуемого вещества в плазме крови составит немногим более 3,1 % максимальной концентрации. Поэтому для обеспечения достаточно высоких концентраций ГСБ-106 в плазме крови после его п/о введения, а также для удобства дозирования препарат вводили каждые 2 ч. Фармакокинетические параметры исследуемого соединения в плазме крови животных представлены в табл. 3.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры ГСБ-106 в плазме крови крыс после 4-кратного перорального введения фармацевтической субстанции ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг

Параметры	$t_{1/2el}$	C_{ss}	$AUC_{0 \rightarrow t}$	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	k_{el}	Cl/F	V_d/F
	ч	мкг/мл	мкг/мл×ч	мкг/мл×ч	ч ⁻¹	л/ч/кг	л/кг
Значения	0,82	1,529	11,46	11,59	0,8473	51,77	61,10

Из табл. 3 следует, что после 4-кратного введения внутрь ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг (общая доза равна 600 мг/кг) дозозависимый параметр — период полувыведения (см. табл. 1) практически не изменился в сравнении с однократным введением. Его величина составила 0,82 ч. Кажущийся объём распределения увеличился на 20 % по сравнению с однократным п/о введением (с 48,96 до 61,10 л/кг). Полученные результаты указывают, что ГСБ-106, по-видимому, практически не кумулируется в организме крыс.

Выводы

1. После однократного перорального введения ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг в организме крыс исследуемое соединение определяется на протяжении 4 ч. Период полувыведения ГСБ-106 из плазмы крови после перорального введения составил 0,65 ч.

2. Показано, что ГСБ-106 распределяется по органам и тканям неравномерно. Тканевая доступность уменьшалась в ряду: почки>печень>селезёнка>мышцы>мозг (0,25>0,13>0,12>0,06>0,05).

3. После однократного перорального введения ГСБ-106 в дозе 150 мг/кг в суточной моче исходное соединение не обнаружено, а в суточном кале регистрировалось крайне незначительное количество неизмененного соединения от введенной дозы.

4. Абсолютная биодоступность соединения ГСБ-106 после однократного перорального введения составила 5,6 %, что говорит о перспективе создания таблетированной лекарственной формы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жердев Владимир Павлович

ORCID: 0000-0003-2710-7134

SPIN-код: 2213-9592

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Zherdev Vladimir

ORCID: 0000-0003-2710-7134

SPIN-code: 2213-9592

MD, professor, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литвин Александр Алексеевич
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: litbiopharm@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0002-2818-3457
 SPIN-код: 6193-5770
 д. б. н., в. н. с., лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
 фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Колыванов Геннадий Борисович
 ORCID: 0000-0002-2571-0047
 SPIN-код: 2538-8639
 д. б. н., в. н. с., лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
 фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Шевченко Роман Владимирович
 ORCID: 0000-0003-4646-7733
 SPIN-код: 1844-6202
 к. м. н., научный сотрудник лаборатории
 фармакокинетики ФГБНУ «Научно-
 исследовательский институт фармакологии
 имени В.В. Закусова», Москва

Бочков Павел Олегович
 ORCID: 0000-0001-8555-5969
 SPIN-код: 5576-8174
 к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
 фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Грибакина Оксана Геннадиевна
 ORCID: 0000-0002-4604-4346
 SPIN-код: 6266-8161 к. б. н., н. с. лаборатории
 фармакокинетики ФГБНУ «Научно-
 исследовательский институт фармакологии
 имени В.В. Закусова», Москва

Тарасюк Алексей Валерьевич
 ORCID: 0000-0001-9750-4157
 SPIN-код: 9670-2415
 н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
 фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Гудашева Татьяна Александровна
 ORCID: 0000-0002-5185-4474
 SPIN-код: 4970-0006
 профессор, д. б. н., член-корреспондент РАН,
 Руководитель отдела химии лекарственных
 средств ФГБНУ «Научно-исследовательский
 институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
 Москва

Litvin Alexander
Corresponding author
 e-mail: litbiopharm@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0002-2818-3457
 SPIN-code: 6193-5770
 Doctor of Biological Sciences, Leading researcher of
 the laboratory of pharmacokinetics FSBI «Zakusov
 institute of Pharmacology», Moscow

Kolyvanov Gennadiy
 ORCID: 0000-0002-2571-0047
 SPIN- code: 2538-8639
 Doctor of Biological Sciences, Leading researcher
 of the laboratory of pharmacokinetics FSBI
 «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Shevchenko Roman
 ORCID: 0000-0003-4646-7733
 SPIN-code: 1844-6202
 PhD, Research Officer of laboratory pharmaco-
 kinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology»,
 Moscow

Bochkov Pavel
 ORCID: 0000-0001-8555-5969
 SPIN- code: 5576-8174
 Candidate of Biological Sciences, Senior Research-
 er of the laboratory of pharmacokinetics FSBI
 «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Gribakina Oxana
 ORCID: 0000-0002-4604-4346
 SPIN-code: 6266-8161
 Candidate of Biological sciences, Researcher of
 the laboratory of pharmacokinetics FSBI «Zaku-
 sov institute of Pharmacology», Moscow

Tarasiuk Aleksey
 ORCID: 0000-0001-9750-4157
 SPIN-code: 9670-2415
 Researcher of the laboratory of peptide bioregula-
 tors FSBI «Zakusov institute of Pharmacology»,
 Moscow

Gudasheva Tatiana
 ORCID: 0000-0002-5185-4474
 SPIN- code: 4970-0006
 Professor, doctor of biological Sciences, RAS cor-
 responding member, Head of medicinal chemistry
 department FSBI «Zakusov institute of Pharma-
 cology», Moscow

Литература / References

1. World Health Organization, World suicide prevention day 2012 http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_suicide_prevention_day/en/ Accessed 16.6.2012.
2. Патент РФ на изобретение № 2410392 / 27.01.11. Бюлл. № 3 Середенин С.Б., Гудашева Т.А. Дипептидные миметики нейтрофинов NGF и BDNF [Patent RUS № 2410392/27.01.11. Vyul. №3 Seredenin S., Gudasheva T. Dipeptide mimetics of NGF and BDNF neutrophins. (In Russ).] URL: <http://www.freepatent/2572076>. Ссылка активна на 09.09.2018.
3. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В. и др. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // *Биоорганическая химия*. — 2012. — Т. 38. — № 8. — С. 280–290. [Gudasheva T, Tarasyuk A, Pomogaybo S, et al. Design and synthesis of dipeptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. *Bioorganicheskaya khimia*. 2012;38(8):280-290 (In Russ).]
4. Логвинов И.О., Антипова Т.А., Гудашева Т.А. и др. Нейропротективные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ–106 в экспериментах *in vitro* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2013. — Т. 155. — № 3. — С. 319–323. [Logvinov I, Antipova T, Gudasheva T, et al. Neuroprotective properties of dipeptide mimetic of brain-derived neurotrophic factor. *Bulleten experimentalnoy biologii i medicini*. 2013;155(3):319-323 (In Russ).]
5. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., и др. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ–106 // *Acta Naturae*. — 2013. — Т. 5. — № 4(19). — С. 116–120. [Seredenin S, Voronina T, Gudasheva T, et al. Antidepressivnyi effekt originalnogo nizkomolekularnogo mimetika BDNF, dimernogo peptida GSB-106. *Acta Naturae*. 2013;5(4):116–120 (In Russ).]
6. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора предотвращает нарушение нейрогенеза у стрессированных мышей // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* — 2016. — Т. 162. — № 10. — С. 448–451. [Gudasheva T, Povarnina P, Seredenin S. Dipeptide mimetic of brain-derived neurotrophic factor prevents of neurogenesis damage in stressed mice. *Bulleten experimentalnoy biologii i medicini*. 2016;162(10): 448–451. (In Russ).]
7. Грибакина О.Г., Бочков П.О., Шевченко Р.В., Жердев В.П. Валидация методики количественного определения соединения ГСБ–106 в плазме крови крыс с использованием ВЭЖХ/МС. /5-й съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств»; май 14–18, 2018; Ярославль. [Gribakina O, Bochkov P, Shevchenko R, Zherdev V. Validaciya metodiki kolichestvennogo opredeleniya soedineniya GSB-106 v plasme krovi kris s ispolzovaniem HPLC/MS. (Congress proceedings) 5-th Pharmacologists Congress of Russia “Nauchnye osnovy poiska i sozdaniya novyh lekarstv. 2018 May 14–18; Yaroslavl (In Russ).] DOI:10.30906/0869-2092-2018-81.
8. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-ind системы оценки параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов // *Химико-фармацевтический журнал*. — 1991. — Т. 25. — № 10. — С. 16–19. [Agafonov A, Piotrovskiy V. M-ind program of pharmacokinetic parameters system evaluation by model-independent method of statistic moments. *Khimiko-farmaceuticheskiy zhurnal*. 1991;25(3):16–19. (In Russ).]
9. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*. — М.: Издательство РАМН; 2003. [Sergienko VI, Gelliff R, Bondareva IB. *Prikladnaya farmakokinetika i klinicheskoye priminenie*. Moscow: Izdatelstvo RAMN; 2003. (In Russ).]